

## 特集

## LUTS の問題

# LUTS の基礎的検討 (1)

## —排尿機能異常について

福井大学医学部泌尿器科 秋野 裕 信

前川正信 塩山力也 棚瀬和弥

石田泰一 大山伸幸 横山 修

### Key Words

排尿筋過活動 (detrusor overactivity), 加齢 (aging),  
下部尿路閉塞 (bladder outlet obstruction),  
尿道閉鎖機構不全 (incompetent urethral closure mechanism),  
尿路上皮 (urothelium)

LUTS は主に排尿機能異常を反映する。排尿機能異常は従来、中枢神経系や末梢神経系の特に遠心路の障害で説明され、臨床的にも重要視されてきた。しかし、近年の神経伝達物質や神経の興奮性を調節する各種物質の研究により求心路の重要性、特に尿路上皮から放出される各種 mediator や C-線維神経の活動性亢進が排尿機能異常の発症に重要であることが解明されてきている。

## はじめに

LUTS が発症する原因は排尿機能の異常、心因性の要因、尿量の変化、ADL の障害、下部尿路の炎症性疾患など多岐にわたっている。本稿では LUTS と関連する排尿機能の異常について述べる。排尿機能の異常も多岐にわたっており、ここでは脳血管障害や脊髄損傷といった明らかな神経因性膀胱の状態は割愛させていただき、特に排尿

機能異常において注目されている排尿筋過活動と加齢による膀胱機能の変化を中心に概説する。

## I 排尿筋過活動

尿意切迫を主たる症状とする症状症候群を過活動膀胱 (overactive bladder ; OAB) 症候群と呼称するが、ICS の定義では感染症やほかの明らかな病因がない場合に用いる用語である<sup>1)</sup>。

Hironobu Akino (助教授), Masanobu Maekawa, Rikiya Shioyama, Kazuya Tanase, Hirokazu Ishida, Nobuyuki Oyama, Osamu Yokoyama (教授)

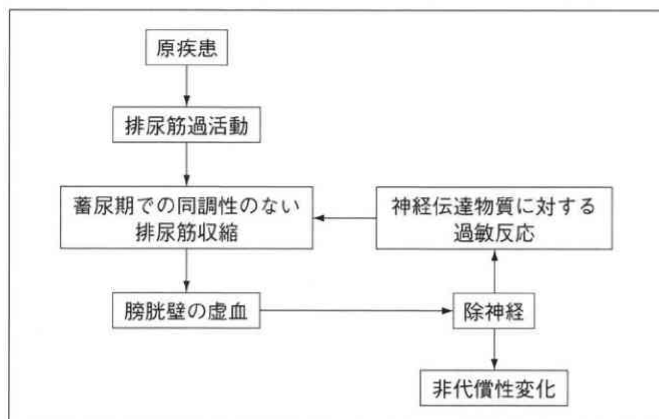


図1 排尿筋過活動における排尿筋障害の進行過程 (文献11から著者改変し引用)

排尿筋過活動はOABと関連付けられるが、すべての症例で過活動膀胱が証明されるわけではない。BlaivasらによればOAB症例の55%に排尿筋過活動は認められず<sup>2)</sup>、われわれの前立腺肥大症手術症例の検討で排尿筋過活動を認めない症例でも約10%に切迫性尿失禁を認めた<sup>3)</sup>。

排尿筋過活動は神経因性と特発性に区別され、特発性排尿筋過活動の原因としては下部尿路閉塞 (bladder outlet obstruction; BOO)、尿道閉鎖機構不全、加齢が挙げられ、原因の明確でない特発性のものもある。

## 1 下部尿路閉塞 (BOO)

前立腺肥大症でBOOに伴い排尿筋過活動が発症することは臨床的に示唆されているが<sup>4)</sup>、疑義を唱える報告もある<sup>5)</sup>。症状との関連をみた場合、BOOに排尿筋過活動が合併した症例と合併のない症例でLUTSの程度は同等との報告や<sup>6)</sup>、逆に過活動膀胱がLUTSと関連するといった報告<sup>7)</sup>がある。われわれの検討では排尿筋過活動が切迫性尿失禁を伴う頻度は膀胱コンプライアンスで異なっていた<sup>3)</sup>。すなわち膀胱コンプライアンスが20 ml/cmH<sub>2</sub>O以上では切迫性尿失禁の頻度は約15%で排尿筋過活動を認めない症例とほぼ

同等であったが、20 ml/cmH<sub>2</sub>O未満では約60%で、膀胱コンプライアンスが低下すると切迫性尿失禁は4倍頻度が高くなる結果だった。このことから、われわれは膀胱コンプライアンスの低下が排尿筋過活動とOABを関連付ける重要な因子と考えている。

BOOにおける排尿筋過活動のキーワードはdenervation supersensitivity<sup>8)</sup>であり、BOOが長期間持続した場合、排尿筋収縮力の低下を来すが、このdenervation supersensitivityの発症にはいくつかの機序が複合して関与すると想定される。閉塞膀胱における血流低下による壁内神経の変性、尿路上皮から放出されるATPの知覚神経への入力、タキニンやプロスタノイドによる知覚神経のmodulation、神経成長因子 (NGF) によるC-線維神経を求心路とする反射回路の構築<sup>9)</sup>などが挙げられる。また、Yokoyamaら<sup>10)</sup>は前立腺肥大症患者において尿道麻酔により排尿筋過活動が消失することから、尿道粘膜からの求心性入力が排尿筋過活動の形成に関与することを示した。このように排尿筋過活動の発症機序にはさまざまな機序が想定されているが、一旦過活動が形成されると虚血による壁内ganglionのpatchyな変性が起

こり、膀胱壁内局所での ganglion 間の同調性が失われ、除神経過敏による排尿筋の不規則な不随意収縮がさらに膀胱壁の虚血を惹起し、除神経がさらに進行するといった vicious cycle に入ると想定される<sup>11)</sup> (図 1)。

## 2 尿道閉鎖機構不全

尿道閉鎖機構不全は腹圧性尿失禁の原因だが、女性の切迫性尿失禁が腹圧性尿失禁に対する手術後に軽快することから、尿道閉鎖機構不全と OAB、排尿筋過活動との関連が指摘されている。近位尿道に進入した尿がトリガーとなって排尿反射を誘発すると考えられ、この反射回路はよく知られた Barrington の反射回路の 1 つである。臨床的には腹圧性尿失禁患者の 30 ~ 50 % に切迫性尿失禁を認め<sup>12,13)</sup>、骨盤底筋訓練により切迫性尿失禁が改善することが確認されている。

## 3 特発性

原因不明の排尿筋過活動であるが、これには膀胱知覚過敏と排尿筋異常が想定されている。膀胱知覚過敏の主役は C-線維神経であり、カプサイシンやレジニフェラトキシンの膀胱内注入は膀胱知覚過敏に有効であった<sup>14,15)</sup>。C-線維神経に発現するパニロイド受容体、EP1 受容体、P2X3 受容体を介する刺激で C-線維神経の活動が亢進され、排尿反射が亢進する考えられるが、その病的状態が持続するためには中枢神経系における可塑的变化の惹起が必要であろう。そして、この病態は慢性骨盤痛症候群や間質性膀胱炎においても存在すると考えられる。排尿筋異常としては平滑筋細胞間の密着した接合構造 (protrusion junctions and abutments) があり、相密着する筋細胞の数が増加する<sup>16-18)</sup>。この変化は平滑筋細胞間の電気的興奮の伝播を容易にして (電気的カップリング)、膀胱の不随意収縮をもたらすと考えられるが、その背景には denervation が関与している<sup>19)</sup>。

また、膀胱収縮に関係する神経伝達物質との関連ではコリン作動性成分の低下とプリン作動性成分の増加が示され、P2X2 受容体発現の増加が報告された<sup>20)</sup>。そして、平滑筋細胞の減少も示された。原因の特定できない特発性排尿筋過活動でも C-線維神経活動性の亢進に引き続き、BOO と同様な機序で排尿筋過活動をもとに膀胱虚血が生じ、denervation が進行し、その後の変化が連続するものと考えられる。

## 4 加齢

加齢に伴い前立腺腫大や尿道閉鎖機構不全、脳血管障害が発症するため純粋に加齢による下部尿路障害を明らかにすることは困難である。しかし臨床の場では加齢が LUTS と関連することはほぼ受け入れられた概念ではないかと思う。

加齢に伴う変化として臨床的には DHIC (detrusor hyperactivity with impaired contractile function)<sup>21)</sup> が知られ、典型例に至る以前の排尿筋過活動、低活動膀胱症例が当然存在すると考えられる。これら変化の原因は何であろうか。形態学的に Elbadawi らは加齢による排尿筋の変化として平滑筋細胞膜の肥厚 (dense band pattern) とイオン流に関連するとされる caveolae の消失を示した<sup>22)</sup>。そして、彼らはこれらの構造変化はイオン流の障害から筋細胞の収縮障害をもたらすと推論しているが、直接関連する臨床的な異常を見出せなかった。一方、神経伝達物質と加齢の関連に関しては、加齢によるコリン作動性成分の低下とプリン作動性成分の増加が報告されている<sup>23)</sup>。コリン作動性成分は排尿筋の持続的収縮に、プリン作動性成分は排尿の開始に関連するとされることから、この結果は DHIC の成因の一部を説明している可能性がある。またラットでは加齢に伴う  $\beta$  アドレナリンによる膀胱弛緩の減弱<sup>24)</sup> や、知覚求心路の変化も報告されている<sup>25-27)</sup>。

加齢は下部尿路およびその脊髄反射回路以外に、中枢神経系の異常と密接に関連している。中枢神経系の障害は神経因性膀胱の範疇に入るものであるが、実際の臨床の場では特発性排尿筋過活動と推測される症例に加齢に伴う潜在性の神経因性膀胱と考えてよい病態の関与がある。神経疾患が明らかでない患者においても MRI や SPECT で無症候性の脳梗塞巣や脳の血流低下がみられ、排尿障害との関連が示唆されている<sup>28,29)</sup>。さらに、加齢に伴い脳内アセチルコリン系およびドーパミン系機能が低下するが、大脳皮質のアセチルコリン系は M1 受容体を介して排尿中枢に抑制的に投射することから<sup>30)</sup>、加齢に基づく中枢神経系における神経伝達物質などの変化も蓄尿症状の形成に関与すると考えられる。そして、F344 加齢ラットを用いた動物実験でも加齢による排尿筋過活動と中枢神経系障害との関連が示唆されており<sup>27)</sup>、加齢に伴う特発性の排尿機能障害の解明には今後、中枢神経系をターゲットとした研究が必須と考える。

## II 低活動膀胱

神経因性を除くと BOO、加齢がその原因として挙げられ、特発性もみられる。BOO に伴う排尿筋収縮力の低下には加齢の影響も加味され、BOO による排尿筋収縮力低下を正確に診断することは臨床的には困難である。形態学的に BOO および加齢ではともに膀胱壁でのコラーゲンの増加が認められ、BOO では肥大した平滑筋細胞が特徴で、平滑筋細胞の変性は症例によりさまざまである<sup>31)</sup>のに対して、BOO を認めない加齢を背景とした低活動膀胱では広汎な平滑筋細胞と神経軸索の変性を認める<sup>22)</sup>。また、若年男性における排出障害の 10～20% に原因不明の低活動膀胱

を認めるが<sup>32,33)</sup>、これら特発性の症例でも高齢者の低活動膀胱と同様に平滑筋細胞内に破壊性病変 (disruptive cells) が認められ、年齢による変化はみられなかったと報告されている<sup>34)</sup>。

## III 下部尿路閉塞 (BOO)

前立腺腫大とそれに伴う BOO についてはほかの著者により別項で述べられている。1つ強調しておきたい点は BOO と排出症状との間に関連は乏しく、BOO を排出症状から推測することは困難だという事実である<sup>35)</sup>。そして BOO に共存する排尿筋過活動が蓄尿症状 (OAB) と関連することから<sup>35)</sup>、臨床的には排出症状に加わった OAB 症状が BOO の存在を予測するのに重要であろう。

若年者男性の BOO の原因として膀胱頸部における通過障害が挙げられる。Wang らは<sup>32)</sup>は 50 歳以下の尿勢低下症例 90 例を検討し、dysfunctional voiding を 43% に、膀胱頸部閉塞を 41% に認めた。膀胱頸部閉塞の多くは慢性前立腺炎と誤診されていた。成因として局所における neuropeptide Y 陽性神経の増加が挙げられている<sup>36)</sup>。女性の解剖学的 BOO の原因としては重症の性器脱が挙げられる。女性の BOO に関しては臨床的に認知度が低かったが、pressure-flow study で的女性版ノモグラムが提唱されたことから今後新しい知見が集積されるものと期待される。

## IV Dysfunctional voiding

性別を問わず若年者の排出障害の原因として重要である。原因となる神経疾患がないにもかかわらず排尿時に尿道括約筋が収縮する。従来、non-neurogenic neurogenic bladder と呼ばれて

いた病態<sup>37)</sup>で、幼少期における排尿自立の際に、尿道括約筋と排尿筋とが協調するように反射回路が形成されなかった結果と考えられる。この病態でも LUTS としては排出症状より OAB 症状の頻度が高いことを念頭に置かななくてはならない。

## V 尿道閉鎖機構不全

腹圧性尿失禁の原因であるが、前述のように排尿筋過活動の原因になりえる。

### 1 尿道過可動 (urethral hypermobility)

性器脱症例の術前評価で後部尿道膀胱角が開大しているにもかかわらず、腹圧性尿失禁を認めない症例を経験する。これは尿道過可動自体が尿失禁をもたらすのではないことを示している。近年の画像診断の進歩により尿道過可動による尿失禁の機序は、加腹圧時における膀胱頸部の前壁と後壁の下降の程度が異なることにより膀胱頸部の funneling が生じることとされている。そして、その原因は尿道・膀胱頸部を背面から支えるハンモック様の支持機構の脆弱性にある。

### 2 内因性括約筋不全 (intrinsic sphincter deficiency ; ISD)

尿道自体の尿道閉鎖機構の障害である。陰部神経や交感神経系の神経障害、過去の尿失禁手術、加齢に伴う尿道括約筋の減少、エストロゲン低下による粘膜の萎縮などが原因とされる。

## おわりに

排尿機能異常の研究の目的は、治療における新しい可能性を提供することにある。

近年の排尿機能に関する研究の進歩は、従来の末梢神経レベルでのムスカリン受容体を中心とした治療法を一新させる可能性を秘めている。今後、

この分野での研究がさらに進み、病態に即した多様な治療が提供できる日が来ることを期待して稿を終える。

## 文 献

- 1) Abrams PA, Cardozo L, Fall M et al : The standardisation of terminology of lower urinary tract function : report from the standardisation subcommittee of the international continence society. *Neurourol Urodyn* **21** : 167-178, 2002
- 2) Flisser AJ, Walmsley K, Blaivas JG : Urodynamic classification of patients with symptoms of overactive bladder. *J Urol* **169** : 529-533, 2003
- 3) Akino H, Gobara M, Okada K : Bladder dysfunction in patients with benign prostatic hyperplasia : relevance of cystometry as prognostic indicator of the outcome after prostatectomy. *Int J Urol* **3** : 441-447, 1996
- 4) Cucchi A : The development of detrusor instability in prostatic obstruction in relation to sequential changes in voiding dynamics. *J Urol* **151** : 1342-1344, 1994
- 5) Thomas AW, Abrams P : Lower urinary tract symptoms, benign prostatic obstruction and the overactive bladder. *BJU Int* **85** (Suppl 3) : 57-68, 2000
- 6) Vesely S, Knutson T, Fall M et al : Clinical diagnosis of bladder outlet obstruction in men with lower urinary tract symptoms : reliability of commonly measured parameters and the role of idiopathic detrusor overactivity. *Neurourol Urodyn* **22** : 301-305, 2003
- 7) Wdye BS, Ebrahim el-HE, Gomha MA : The relationship of detrusor instability and symptoms with objective parameters used for diagnosing bladder outlet obstruction : a prospective study. *J Urol* **168** : 132-134, 2002
- 8) Harrison SC, Hunnam GR, Farman P et al : Bladder instability and denervation in patients with bladder outflow obstruction. *Br J Urol* **60** : 519-522, 1987

- 9) Steers WD, Ciambotti J, Etzel B et al : Alterations in afferent pathways from the urinary bladder of the rat in response to partial urethral obstruction. *J Comp Neurol* **310** : 401-410, 1991
- 10) Yokoyama O, Nagano K, Kawaguchi K et al : The influence of prostatic urethral anesthesia in overactive bladder in patients with benign prostatic hyperplasia. *J Urol* **151** : 1554-1556, 1994
- 11) Drake MJ, Mills IW, Gillespie JI : Model of peripheral autonomous modules and a myovesical plexus in normal and overactive bladder function. *Lancet* **358** : 401-403, 2001
- 12) Lin HH, Torng PL, Sheu BC et al : Urodynamically age-specific prevalence of urinary incontinence in patients with urinary symptoms. *Neurourol Urodyn* **22** : 29-32, 2003
- 13) Klingele CJ, Carley ME, Hill RF : Patients characteristics that are associated with urodynamically diagnosed detrusor instability and genuine stress incontinence. *Am J Obstet Gynecol* **186** : 866-868, 2002
- 14) Maggi CA, Barbanti G, Santicoli P et al : Cystometric evidence that capsaicin-sensitive nerves modulate the afferent branch of micturition reflex in humans. *J Urol* **142** : 150-154, 1989
- 15) Lazzeri M, Beneforti P, Spinelli M et al : Intravesical resiniferatoxin for the treatment of hyper-sensitive disorder : a randomized placebo controlled study. *J Urol* **164** : 676-679, 2000
- 16) Elbadawi A, Yalla SV, Resnick NM : Structural basis of geriatric voiding dysfunction. III. detrusor overactivity. *J Urol* **150** : 1668-1680, 1993
- 17) Haferkamp A, Dorsam J, Resnick NM et al : Structural basis of neurogenic bladder dysfunction. II. myogenic basis of detrusor hyperreflexia. *J Urol* **169** : 547-554, 2003
- 18) Tse V, Wills E, Szonyi G et al : The application of ultrastructural studies in the diagnosis of bladder dysfunction in a clinical setting. *J Urol* **163** : 535-539, 2000
- 19) Brading AF : A myogenic basis for the overactive bladder. *Urology* **50** (6 A Suppl) : 57-67, 1997
- 20) O'Reilly BA, Kosaka AH, Knight GF et al : P2X receptors and their role in female idiopathic detrusor instability. *J Urol* **167** : 157-164, 2002
- 21) Resnick NM, Yalla SV : Detrusor hyperactivity with impaired contractile function : an unrecognized but common cause of incontinence in elderly patients. *JAMA* **257** : 3076-3081, 1987
- 22) Elbadawi A, Yalla SV, Resnick NM : Structural basis of geriatric voiding dysfunction. II. aging detrusor : normal versus impaired contractility. *J Urol* **150** : 1657-1667, 1993
- 23) Yoshida M, Homma Y, Inadome A et al : Age-related changes in cholinergic and purinergic neurotransmission in human isolated bladder smooth muscles. *Exp Gerontol* **36** : 99-109, 2001
- 24) Nishimoto T, Latifpour J, Wheeler MA et al : Age-dependent alterations in beta-adrenergic responsiveness of rat detrusor smooth muscle. *J Urol* **153** : 1701-1705, 1995
- 25) Mohammed H, Hannibal J, Fahrenkrug J et al : Distribution and regional variation of pituitary adenylate cyclase activating polypeptide and other neuropeptides in the rat urinary bladder and ureter : effects of age. *Urol Res* **30** : 248-255, 2002
- 26) Kageyama S, Fujita K, Suzuki K et al : Effect of age on the responses of rat bladder detrusor strips to adenosine triphosphate. *BJU Int* **85** : 899-904, 2000
- 27) Chai TC, Andersson KE, Tuttle JB et al : Altered neural control of micturition in the aged F 344 rat. *Urol Res* **28** : 348-354, 2000
- 28) Kitada S, Ikei Y, Hasui Y et al : Bladder function in elderly men with subclinical brain magnetic resonance imaging lesions. *J Urol* **147** : 1507-1509, 1992
- 29) Kageyama S, Watanabe T, Kurita Y et al : Can persisting detrusor hyperreflexia be predicted after transurethral prostatectomy for benign prostatic hypertrophy? *Neurourol Urodyn* **19** : 233-240, 2000
- 30) Yokoyama O, Ohtsuka N, Komatsu K et al : Forebrain muscarinic control of micturition reflex in rats. *Neuropharmacology* **41** : 629-638, 2001

- 
- 31) Elbadawi A, Yalla SV, Resnick NM : Structural basis of geriatric voiding dysfunction. IV. bladder outlet obstruction. *J Urol* **150** : 1681-1695, 1993
- 32) Wang CC, Yang SSD, Chen YT et al : Videourodynamic identifies the causes of young men with lower urinary tract symptoms and low uroflow. *Eur Urol* **43** : 386-390, 2003
- 33) Kaplan SA, Ikeguchi EF, Santarosa RP et al : Etiology of voiding dysfunction in men less than 50 years of age. *Urology* **47** : 836-839, 1996
- 34) Bierly RD, Hindley RG, McLarty E et al : A prospective controlled quantitative study of ultrastructural changes in the underactive detrusor. *J Urol* **168** : 1374-1378, 2003
- 35) de la Rossette JJMCH, Witjes WPJ, Schafer W et al : Relationships between lower urinary tract symptoms and bladder outlet obstruction : results from the ICS-"BPH" study. *Neurourol Urodyn* **17** : 99-108, 1998
- 36) Crowe R, Noble J, Robson T et al : An increase of neuropeptide Y but not nitric oxide synthase-immunoreactive nerves in the bladder neck from male patients with bladder neck dyssynergia. *J Urol* **154** : 1231-1236, 1995
- 37) Hinman F Jr : Nonneurogenic neurogenic bladder (the Hinman syndrome) - 15 years later. *J Urol* **136** : 769-777, 1986